

PREPARATION OF 5-FLUOROURACIL DERIVATIVES

Patent number: JP53149985
Publication date: 1978-12-27
Inventor: KOBAYASHI YUKINARI; others: 03
Applicant: ASAHI CHEM IND CO LTD
Classification:
- international: C07D405/04
- european:
Application number: JP19770062830 19770531
Priority number(s):

Abstract of JP53149985

PURPOSE: To prepare N'-(2-furanidyl)-5-fluorouracil easily in high yield, by reacting specific fluorouracil derivative with tetrahydrofuran in the presence of an organic sulfonic acid.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Patent Abstracts of Japan

公開特許公報

昭53—149985

⑪Int. Cl.²
C 07 D 405/04 //
(C 07 D 405/04
C 07 D 239/54
C 07 D 307/22)

識別記号

⑫日本分類
16 E 461

⑬庁内整理番号
6670-4C
6670-4C
6670-4C
7252-4C

⑭公開 昭和53年(1978)12月27日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮5-フルオロウラシル誘導体の製造方法

⑯発明者 若林幹夫

延岡市旭町6丁目4100番地 旭
化成工業株式会社内

⑰特 願 昭52—62830

⑱出 願 昭52(1977)5月31日

同

小平了二

⑲発明者 小林幸成

延岡市旭町6丁目4100番地 旭
化成工業株式会社内

延岡市旭町6丁目4100番地 旭

化成工業株式会社内

⑳出 願 人 旭化成工業株式会社

同

曾根孝範

大阪市北区堂島浜通1丁目25番
地ノ1

延岡市旭町6丁目4100番地 旭

化成工業株式会社内

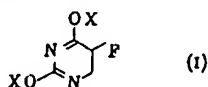
明 細 書

1 発明の名称

5-フルオロウラシル誘導体の製造方法

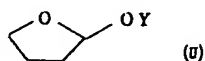
2 特許請求の範囲

1 一般式



(式中のXは、トリアルキルシリル基又は
トリアルキルスタニル基である。)

で表わされる5-フルオロウラシル誘導体と、
一般式



(式中のYはC₁~₈の低級脂肪酸残基又は
ベンゾイル基である。)

で表わされる2-アシルオキシテトラヒドロ
フランとを有機スルホン酸の存在下反応させ
る事を特徴とするN'-(2-フラニジル)-
5-フルオロウラシルの製造法

2 Xがトリアルキルシリル基である特許請求
の範囲第1項記載の方法

3 Xがトリアルキルスタニル基である特許請
求の範囲第1項記載の方法

4 トリアルキルシリル基が、トリメチルシリ
ル基又は、トリエチルシリル基である特許請
求の範囲第2項記載の方法

5 トリアルキルスタニル基が、トリメチルス
タニル基又は、トリエチルスタニル基である
特許請求の範囲第3項記載の方法

6 有機スルホン酸が、メタンスルホン酸、ス
ルホ酢酸、p-トルエンスルホン酸、o-ま
たはp-ニトロベンゼンスルホン酸、α-ま
たはβ-ナフタリンスルホン酸、スルファニ
ル酸、スルファミン酸から選ばれた少なくと
も一種である特許請求の範囲第1項記載の方
法

3 発明の詳細な説明

本発明は、N'-(2-フラニジル)-5-フ
ルオロウラシルを簡単に且つ好収率で製造する

ための新規な方法に関するものである。

N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルは抗腫瘍作用を持つ有用な薬理活性物質で、既に市販されているものであり、従来から市販されている同種薬剤5-フルオロウラシルと比較して、薬効の持続性が高く、且つ低毒性であるなどすぐれた特徴を持つものである。

これまでN'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルの製造方法としては、2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシルと、2-クロロテトラヒドロフランを、無水溶媒中、反応温度-60℃ないし40℃で反応させる方法(特公昭49-10510号公報)、2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシルと2-アシルオキシテトラヒドロフランをルイス酸の存在下で反応させる方法(特開昭50-50384号公報)、2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシルと2-アシルオキシテトラヒドロフランとを無溶媒下で反応させる方法(特公昭52-5517号公報)な

- 3 -

の条件においても収率が低く、結果として精製が極めて複雑となる。例えば実施例1によれば、その収率は16.7%、実施例2によれば11.2%、実施例3によれば7.2%である。

この様に、これまで知られているN'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルの製法は、いずれも反応条件、及び反応収率において実用化するのに好適なものと言えなかつた。

本発明者等は、これら従来法のもつ欠点を克服し、簡単な操作で効率よくN'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルを製造し得る方法を開発するために、種々研究を重ねた結果、2,4-ビス〔トリアルキルシリル(或いはスタニル)〕-5-フルオロウラシルと2-アシルオキシテトラヒドロフランとを特定条件のもとで反応させる事により、非常に高収率で目的物を得ることが出来る事を見出し、本発明をなすに至つた。

すなわち、本発明は、
一般式

- 5 -

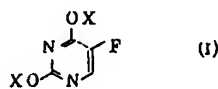
どが知られている。

しかしながら第一の方法は、原料として用いられる2-クロロテトラヒドロフランが極めて不安定であつて分解を受け易いため、保存が効かず、使用の都度調製する必要がある、又、反応を低温で行なう必要があるなどの点で取扱いにくい。更に、反応の際、2-クロロテトラヒドロフランが過剰に存在すると、その分解生成物、特に塩化水素により、もう一方の原料である2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシル及び生成したN'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルが分解を受け、収率を低下させるという欠点を有している。

また第二の方法は触媒としてルイス酸を用いる必要があるが、目的物N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルはルイス酸の存在下では安定性が悪い。又製品や排水が、重金属で汚染される恐れがあるため、これを避けるためには複雑な精製工程、排水処理対策が必要となる。

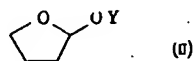
第3の方法は、無溶媒中及び無水溶媒中何れ

- 4 -



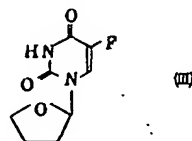
(式中のXは、トリアルキルシリル基又はトリアルキルスタニル基である。)

で表わされる5-フルオロウラシル誘導体と、一般式



(式中のYはO₂~, の低級脂肪酸残基又はベンゾイル基である。)

で表わされる2-アシルオキシテトラヒドロフランとを有機スルホン酸の存在下、反応させる事の特徴とする、次式



で表わされるN'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルの製造方法を提供するものであ

- 6 -

る。

本発明に用いる原料である一般式(I)の5-フルオロウラシル誘導体は、公知の化合物で、例えば、5-フルオロウラシルにヘキサアルキルジシラザン又はトリアルキルスタニルオキシドを反応させる公知の方法により、容易に製造することができる。

本発明に用いるもう一方の原料である一般式(II)の2-アルキルオキシテトラヒドロフランも、例えば2,3-ジヒドロフランから、ジャーナルオブオーガニックケミストリー(J. Org. Chem)第28巻、2934頁(1963年)、コントランデュー(Compt. rend)第228巻、102頁(1949年)等の方法によつて得られる公知の化合物である。

本発明に使用する2-アシルオキシテトラヒドロフランの量は、原料の一般式(I)に対して0.8~2.0当量であり、望ましくは1.0~1.3当量が良い。高価な2-アシルオキシテトラヒドロフランを必要以上過剰に使用することは経

済的にも得策ではない。

本発明に用いる有機スルホン酸は、メタンスルホン酸、スルホ酢酸、p-トルエンスルホン酸、o-およびp-ニトロベンゼンスルホン酸、o-およびp-ナフタリンスルホン酸、スルファニル酸、スルファミン酸などが挙げられる。

前記した有機スルホン酸の使用量は、その種類、反応温度、反応時間などによつて左右され、特に限定されるものではないが、一般式(I)の5-フルオロウラシルの誘導体に対して0.002%当量から20%が好ましい。それぞれの条件に応じて選ばれる適正な有機スルホン酸の使用量は簡単な予備実験によつて容易に決定することができる。例えば、p-トルエンスルホン酸を用いる場合について述べれば、反応温度80℃では0.1~3%当量、150℃では0.01~1%当量程度の使用が好ましい結果を与える。

次に本発明に用いる反応温度は、他の反応条件特に有機スルホン酸の種類、使用量によつて大幅に異なり特に規定する事が出来ないが、通

- 7 -

常は10℃から150℃の広範囲で選ばれる。本発明の方法は10℃から40℃程度の穏和な条件で十分反応が進行するが、有機スルホン酸使用量を少なく抑え、かつ反応時間を短縮させるために、50~150℃の高められた温度を用いるのが有利である。

本発明に用いられる反応時間は、これまで述べてきた事から明らかなように反応条件、特に有機スルホン酸の種類、その使用量及び反応温度に左右され、一概に設定することはできない。一つの例を挙げれば、p-トルエンスルホン酸を原料である一般式(I)の化合物に対して0.8%当量用い、反応温度130℃で実施した場合には、1~2時間程度が適当である。

本発明は無溶媒でも実施可能であるが、溶媒を用いた場合の方が、しばしば好結果を与える。使用する溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の非プロトン性極性溶媒、ジクロルエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化

水素類、二硫化炭素等が挙げられる。

本発明者等は、以上詳述した様な反応条件のもとでN'- (2-フラニジル) - 5-フルオロウラシルを極めて好収率で得る事に成功したが、特に反応触媒としての有機スルホン酸の発見は、反応触媒を用いない公知の方法と比較して、その収率が飛躍的に上昇した点で、全く新規な驚くべき発明である。

この様にして得られた本発明の反応生成物のパターンは、極めてクリアーなものであり、極めて少量の副生物であるN', N'-ビス-(2-フラニジル) - 5-フルオロウラシル(IV)及び極めて少量の未反応原料の5-フルオロウラシルを認める他は、目的のN'- (2-フラニジル) - 5-フルオロウラシルのみである。又上記副生物(IV)は、後処理工程において全て目的物であるN'- (2-フラニジル) - 5-フルオロウラシルに分解するため、精製過程において何ら障害とならない。

得られた反応液を、例えば中和した後、減圧

下に溶媒を留去し、残留分に水と、ジクロルメタン或いはクロロホルムなどの溶媒を加え、完全に溶解した後、有機溶媒層を分取すれば、目的とするN'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルを選択的に抽出する事が出来る。分取した目的物は、例えば、水、アルコールなどにより再結晶することにより容易に精製することができる。

以下実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

なお、実施例中の目的物の生成率(反応率)は、次の条件の高圧ろ紙電気泳動クロマトグラフィー法により分析し、使用した原料である5-フルオロウラシル誘導体(I)に基づいて計算した。

バッファー : pH 10.5 ホウ酸バッファー
電圧 : 4 kV
電流 : 1 mA/cm width
時間 : 70 ~ 80 分
ろ紙 : 東洋ろ紙 No. 51 A

- 11 -

元素分析 (C₁₁H₆O₄N₂F として)

	C	H	N
実測値	48.17	4.61	13.85
計算値	48.00	4.53	14.00

実施例 2

実施例 1 において 2, 4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシル 54.8 g の代わりに、2, 4-ビス(トリメチルスタニル)-5-フルオロウラシル 91 g を用いる以外は全く同様にして(反応率 72%)、26.8 g の N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルを得る。収率 67%。

融点 166 ~ 167 °C

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH2}}$ 272 mμ (ε = 8,940)

実施例 3

実施例 1 において p-トルエンスルホン酸 0.3 g の代わりに p-トルエンスルホン酸 0.57 g を、反応温度 90 °C で 4 時間攪拌する以外は全く同様にして(反応率 85%)、29.2 g の N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシル

実施例 1

2, 4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシル 54.8 g と 2-アセトキシテトラヒドロフラン 28.6 g 及び p-トルエンスルホン酸 0.3 g をアセトニトリル 300 ml に溶解し、加圧反応釜中、130 °C で 2 時間攪拌する。反応終了後(反応率 88%)、苛性ソーダで中和した後、減圧下に浴温 40 °C 以下でアセトニトリルを留去し、残留分に 200 ml の水と、1 l のジクロルメタンを加え、かきまぜながら完溶させる。得られたジクロルメタン層を分取し、水層を更にジクロルメタンで 2 回抽出する。得られたジクロルメタン抽出液を合わせて、芒硝で乾燥した後、濃縮乾固する。得られた残留物をエタノールより再結して、白色結晶を得た。更に母液から同様の再結晶を行ない計 32.8 g の N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルを得た。収率 82.0%

融点 166.5 ~ 167.5 °C

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH2}}$ 272 mμ (ε = 8,940)

- 12 -

を得る。収率 73%。

融点 166 ~ 167 °C

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH2}}$ 272 mμ (ε = 8,940)

実施例 4

実施例 1 において p-トルエンスルホン酸 0.3 g の代わりに p-ニトロベンゼンスルホン酸 0.36 g を用いる以外は全く同様にして(反応率 78%)、27.6 g の N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルを得る。収率 69%。

融点 166 ~ 167 °C

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH2}}$ 272 mμ (ε = 8,940)

実施例 5

実施例 1 において p-トルエンスルホン酸 0.3 g の代わりにスルファニル酸 0.35 g を用いる以外は全く同様にして(反応率 77%)、27.5 g の N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシルを得る。収率 69%。

融点 166 ~ 167 °C

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH2}}$ 272 mμ (ε = 8,940)

特許出願人 旭化成工業株式会社

- 13 -

- 754 -

- 14 -